

学位授与番号	医博甲第 930 号
学位授与年月日	平成 2 年 3 月 25 日
氏 名	Sa - nga Pattanakitsakul
学位論文題目	転写後過程の異常による補体第 4 成分 ( C 4 ) 産生の低下

論文審査委員	主 査	高 橋 守 信
	副 査	右 田 俊 介
		山 本 健 一

## 内容の要旨および審査の結果の要旨

補体系は約30種類の構成成分から成る生体反応系で、生体防衛機構、アレルギー反応に関与する重要な因子である。補体系蛋白の先天性欠損症は、多くの場合、種々の免疫不全状態、免疫複合体病変をひきおこす。これまでの分子生物学的研究では、これら先天性欠損症の大部分は、遺伝子の大きな欠失や再構成を伴うものではなく、遺伝子の調節異常によると思われるものであった。本研究は、補体遺伝子の調節異常のモデルとして、マウス補体第 4 成分 ( C 4 ) の低産生マウス ( B10. BR ) の C 4 遺伝子の調節機構を分子レベルで解析した。

1. B10. BRマウスの血清 C 4 濃度は、高産生マウス ( B10. FM など ) に比べて、 $\frac{1}{10} \sim \frac{1}{20}$  にすぎない。この差異は、C 4 の主要産生臓器である肝臓における C 4 mRNA のレベルと比例することを、肝全 RNA のノザンプロットによって確めた。ところが、肝細胞遊離核から抽出した RNA 中の C 4 特異 RNA のレベルは、高産生系マウスと低産生系マウスの間で違いは認められなかった。また肝遊離核を用いた Nuclear run-on アッセイの結果では、両系統の間で転写活性に違いは認められなかった。
2. B10. BR の遺伝子 DNA の 5' 上流領域の転写活性を、CAT アッセイを用いて測定したところ、強い転写活性がみられ、高産生系マウス ( FM ) と違いはなかった。

これらの研究の結果は、B10. BR の C 4 低産生が、転写以降 - 翻訳以前の段階による調節異常であることを示した。

3. B10. BR の肝 cDNA ライブラリーから C 4 cDNA を単離し、その配列を、既知の高産生系マウス ( W7、FM ) の C 4 cDNA 配列と比較した。全体としての高い塩基配列相同性がみられる中で、B10. BR の C 4 cDNA には、約 200bp の異常挿入配列がみられた。この配列は B 2 反復配列、ポリ A 配列、にイントロン配列の 1 部が結合したものであり、おそらくトランススプライシングの機構によって生じたものと思われる。このような哺乳動物では初めて見出されたスプライシング機構が、補体 C 4 の低産生とどのように関連しているか、今後の重要な課題である。

この研究は、全く新しい遺伝子機構による補体産生異常の可能性を示した点で、免疫学の発展における重要な労作と評価することができる。